Münster 1935 No 59 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Kombinationswirkung von Coffein und Strophantin auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Maria Frye
aus Gelsenkirchen-Rotthausen

1935

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber die Kombinationswirkung von Coffein und Strophantin auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe.

Jedes Arzneimittel verändert den normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge im Organismus. Sind die Wirkungen von zwei Stoffen bekannt, so läßt sich bei gleichzeitiger Einwirkung der beiden Verbindungen niemals die Kombinationswirkung vorhersehen. Es können sich die Einzelwirkungen addieren; meist aber entsteht eine Gesamtwirkung, die durchaus nicht der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Es zeigt sich z. B. oft die überraschende Erscheinung, daß zwei Stoffe, jeder für sich, die intermediären Stoffwechselvorgänge hemmen, bei kombiniertem Zusatz dagegen steigern und umgekehrt. Dazu kommen die Abweichungen je nach der angewandten Konzentration des einzelnen Mittels und damit auch der Kombination zweier Mittel. Auf keinen Fall gilt für die Stoffwechselvorgänge das einfache Schema, daß zwei entgegengesetzte Wirkungen sich aufheben. So muß jede einzelne Kombinationswirkung für sich untersucht werden.

In der folgenden Arbeit soll die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und Strophantin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe untersucht werden. Bereits in früheren Arbeiten aus dem hiesigen Institut hatte sich ergeben (Literatur bei Schäfer) [1]), daß die Giftwirkung des Strophantins an der Katze durch Vorbehandlung mit großen Coffeingaben verstärkt und mit kleinen Coffeingaben abgeschwächt wird. Die Giftwirkung des Scillarens auf das lebende Tier wird sowohl durch kleine wie durch große Coffeingaben gesteigert. Es war zu

erwarten, daß dieses verschiedene Verhalten sich auch an Stoffwechselvorgängen auswirken müsse. An einer Reihe von anaeroben Kohlenhydratabbauvorgängen konnten Schäfer[1]) und Dopmeyer[2]) Unterschiede bei gleichzeitiger Einwirkung von Coffein und Strophantin bzw. Scillaren auffinden. Sowohl hohe wie niedrige Coffeingaben steigern die Hemmung der Milchsäurebildung durch hohe Scillarenkonzentrationen sehr stark, die Strophantinhemmung wird bei kleinen Coffeingaben wesentlich schwächer.

Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches wurde mit der im hiesigen Institut üblichen Methodik (an Gewebsbrei mit der Warburg'schen Apparatur) an Organen von Herzmuskel, Leber und Skelettmuskulatur ausgeführt. Die Sauerstoffzehrung der Herzmuskulatur wurde bei Zusatz von Glukose geprüft (Versuchsreihe 1), von Leber ohne Zusatz von Brennstoffen (Versuchsreihe 2) und von Skelettmuskulatur sowohl ohne Zusatz (Versuchsreihe 3) wie mit Zusatz von Glykogen (Versuchsserie 4).

Versuchsreihe 1.

Die in Tabelle 1 wiedergegebenen Versuche behandeln den Einfluß von Coffein und Strophantin auf den Glukose-Abbau durch Herzmuskel vom Rind. In starken Verdünnungen hemmen beide Verbindungen die Sauerstoff-Aufnahme. Die stärkste Hemmung liegt beim Coffein bei der Konzentration von 1.10^{-7} und beim Strophantin bei der Konzentration von 2.10^{-9}. Die Hemmungen machen beim Coffein nur wenige Prozent aus und sind beim Strophantin erheblich stärker. Mit ansteigender Konzentration wird die Hemmung schwächer und geht dann in eine Förderung der Sauerstoff-Aufnahme über. Die höchsten Sauerstoffwerte sehen wir bei der Coffeinkonzentration von 1.10^{-4} und einer Strophantinkonzentration von 2.10^{-6}. Der Grad der Förderung ist bei beiden Stoffen annähernd gleich (ca. 15%). Bei der höchsten, von uns angewandten Coffeinkonzentration von 1.10^{-3} ist die Sauerstoff-Aufnahme bereits wieder verzögert. Das Coffein steigert also nur bei der Konzentration von 1.10^{-4} den Zuckerabbau durch Herzmuskel und das Strophantin bei der Konzentration von 2.10^{-6}.

---

[1]) Schäfer: Inaugural-Dissertation Münster 1934.

[2]) Dopmeyer: ebenda 1934.

Tabelle 1

Herz (Rind) Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.				O_2 : % v. Kontrollvers.				
	1	2	3	4	1	2	3	4	Mittel
Kontrollversuch	500	388	436	342	100	100	100	100	100
Coffein 1.10^{-8}	427	362	397	316	85	93	89	93	90
1.10^{-7}	420	354	384	314	84	91	88	92	89
1.10^{-6}	456	376	410	326	91	97	94	95	94
1.10^{-5}	470	380	418	328	94	98	96	96	96
1.10^{-4}	534	453	488	411	107	117	112	120	114
1.10^{-3}	458	369	414	322	92	95	95	94	94
Kontrollversuch	330	342	382	286	100	100	100	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	306	322	355	248	96	94	93	87	92
2.10^{-9}	296	292	334	226	90	85	87	79	85
2.10^{-8}	301	300	348	252	91	88	91	88	90
2.10^{-7}	312	326	376	274	95	95	98	96	96
2.10^{-6}	395	396	442	325	120	116	116	114	118

Die Scillarenwirkungen stimmen nach Versuchen von Krüger[3]) mit den Strophantinwirkungen fast überein. Das Maximum der Hemmung liegt hier aber nicht, wie beim Strophantin, bei der Konzentration von 2.10^{-9}, sondern 2.10^{-8}. Ferner führt bereits die Scillarenkonzentration von 2.10^{-7} zu einer leichten Steigerung der Sauerstoff-Aufnahme, nicht aber die gleiche Strophantinkonzentration.

In den folgenden Versuchen (Tabelle 2 und 3) wurde untersucht, in welcher Weise die beiden Gifte bei gleichzeitiger Anwendung den Zuckerabbau im Herzmuskel verändern, nachdem durch die Vorversuche die Wirkungsweise der beiden Verbindungen für sich gesichert war. Da die Herzen von verschiedenen Rindern auf die Gifte individuell verschieden antworten, wurden die Versuche derselben Versuchsreihe jeweils am Herzen desselben Tieres angestellt. Es wurde in der Weise vorgegangen, daß zunächst die Wirkungskurve des Coffeins bezw. Strophantins festgelegt wurde. Sodann wurden je eine Konzentration des einen Giftes, und zwar eine starke und schwache Konzentration, mit der ganzen Konzentrationsreihe des anderen Giftes kombiniert.

[3]) M. Krüger: Inaugural-Dissertation Münster, 1935.

Tabelle 2

Herz (Rind) Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.		cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	436	100	100	342	100	100
Coffein 1.10^{-8}	397	89	89	316	93	93
1.10^{-7}	384	88	88	314	92	92
1.10^{-6}	410	94	94	325	95	95
1.10^{-5}	418	96	96	328	96	96
1.10^{-4}	488	112	112	411	120	120
1.10^{-3}	414	95	95	322	94	94
Kontrollversuch	390	100	100	320	100	100
Strophantin 2.10^{-9}	342	88	88	287	90	90
„ + Coffein 1.10^{-8}	366	94	89	304	95	92
„ + „ 1.10^{-7}	376	96	88	308	96	91
„ + „ 1.10^{-6}	420	108	91	338	106	93
„ + „ 1.10^{-5}	479	123	92	395	123	93
„ + „ 1.10^{-4}	444	114	100	371	116	105
Kontrollversuch	356	100	100	296	100	100
Strophantin 2.10^{-6}	419	118	118	338	114	114
„ + Coffein 1.10^{-8}	320	90	104	268	91	104
„ + „ 1.10^{-7}	333	94	103	275	93	103
„ + „ 1.10^{-6}	368	103	106	304	103	105
„ + „ 1.10^{-5}	415	117	107	343	116	105
„ + „ 1.10^{-4}	390	110	115	324	109	117

Aus den Versuchen geht hervor, daß niedrige Strophantingaben mit Coffein zusammen entgegengesetzt wirken wie hohe Strophantingaben. Das Gleiche gilt auch für die Kombination von kleinen bzw. großen Coffeingaben mit wechselnden Mengen von Strophantin. Die Hemmung der Sauerstoff-Zehrung, sowohl durch niedrige Gaben von Coffein (1.10^{-7}) wie auch Strophantin (2.10^{-9}) wird durch Strophantin bzw. Coffein abgeschwächt und von einer bestimmten Konzentration ab aufgehoben. Mit ansteigender Dosierung des einen Giftes bei gleichbleibender Dosierung des anderen Giftes schlägt die Hemmung der Sauerstoff-Aufnahme in eine Förderung um, die besonders groß ist bei der Kombination von 2.10^{-9} Strophantin mit 1.10^{-5} Coffein. Die Sauerstoff-Aufnahme ist hier um über 20% gegenüber dem Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte gesteigert (Tabelle 2 und 3). Bei der reinen additiven Wirkung von Strophantin und

Tabelle 3

Herz (Rind) Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.	0_2 : % vom Kontrollvers.		cmm 0_2 pro g u. Std.	0_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	342	100	100	382	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	322	94	94	355	93	93
2.10^{-9}	292	85	85	334	87	87
2.10^{-8}	300	88	88	348	91	91
2.10^{-7}	326	95	95	376	98	98
2.10^{-6}	296	116	116	442	116	116
Coffein 1.10^{-7}	322	100	100	358	100	100
Kontrollversuch	296	92	92	327	91	91
„ + Stroph. 2.10^{-10}	316	98	93	350	98	92
„ + „ 2.10^{-9}	306	95	89	342	96	89
„ + „ 2.10^{-8}	324	101	90	364	102	91
„ + „ 2.10^{-7}	360	112	94	407	114	95
„ + „ 2.10^{-6}	330	103	104	372	104	104
Coffein 1.10^{-4}	292	100	100	328	100	100
Kontrollversuch	346	118	118	404	123	123
„ + Stroph. 2.10^{-10}	296	101	106	334	102	108
„ + „ 2.10^{-9}	279	96	102	313	95	105
„ + „ 2.10^{-8}	318	109	103	358	109	107
„ + „ 2.10^{-7}	358	123	107	403	123	111
„ + „ 2.10^{-6}	321	110	117	361	110	120

Coffein hätte man eine Hemmung der Sauerstoff-Aufnahme erwarten sollen. Es wäre also die bemerkenswerte Tatsache festzustellen, daß zwei Verbindungen, die, jede für sich, bei der gewählten Dosierung die Sauerstoffaufnahme des Gewebes herabsetzen, bei kombinierter Anwendung sie erheblich steigern. Die gefundenen Werte für die Sauerstoff-Aufnahme liegen in jedem Falle höher als theoretisch erwartet werden dürfte. Die maximalen Förderungen der Sauerstoff-Aufnahme durch eine gleichbleibende Coffeinkonzentration von 1.10^{-7} mit ansteigender Strophantinkonzentration sind wesentlich niedriger als bei der feststehenden Strophantinkonzentration von 2.10^{-9} mit ansteigender Coffeinkonzentration. Die prozentualen Ausschläge gegenüber dem Kontrollversuch betragen im ersten Fall durchschnittlich 13%, im zweiten Fall dagegen 23%, sind hier also annähernd doppelt so groß.

Läßt man hohe Strophantin- (2.10^{-6}) und hohe Coffeingaben (1.10^{-4}) mit ansteigenden Coffeinkonzentrationen bzw. Strophantinkonzentrationen zusammenwirken, so ergibt sich eine Sauerstoff-Aufnahme, die niedriger ist als der Wirkung des gleichbleibenden Zusatzes der einzelnen Gifte entspricht. Das gilt für alle Konzentration der beiden Gifte mit Ausnahme der Konzentrationen von Coffein 1.10^{-5} und Strophantin 2.10^{-3} (Tabelle 2), und der Strophantinkonzentration von 2.10^{-7} und Coffein 1.10^{-4} (Tabelle 3). Nur bei diesen Kombinationen entsteht eine Gesamtwirkung, die den hohen Konzentrationen von Coffein und Strophantin allein entspricht. Betrachtet man die theoretischen Mittelwerte der Sauerstoff-Aufnahme, so ersieht man, daß sie mit Ausnahme der angegebenen Kombinationen stets höher liegen als die gefundenen Werte.

Die Versuche zeigen also, daß niedrige Strophantingaben mit Coffein kombiniert sich umgekehrt verhalten wie hohe Strophantingaben. Das Gleiche ist auch für das Coffein in Verbindung mit Strophantin der Fall.

Unter der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung von 0,5 mg Strophantin und 0,1 g Coffein im Organismus des erwachsenen Menschen, würde sich bei 50 kg Weichteilen eine Strophantinkonzentration von 1.10^{-8} bzw. eine Coffeinkonzentration von 2.10^{-6} einstellen. Die stärkste Anregung der Sauerstoff-Aufnahme tritt in unseren Versuchen bei der Kombination von Strophantin 2.10^{-9} und Coffein 1.10^{-5} auf, sie entspricht also annähernd den erreichten therapeutischen Dosen, bei denen möglicherweise die Oxydationssteigerung noch erheblicher ist. Genauere Angaben können hierüber nicht gemacht werden, weil diese Kombination in unseren Versuchen nicht vorkommen. Die fördernden Wirkungen von hohen Strophantingaben, wie sie am überlebenden Gewebe beobachtet werden, können sich am lebenden Menschen nicht auswirken, weil diese großen Strophantinmengen für das Herz sehr stark toxisch wirken und das Herz zum systolischen Stillstand bringen.

Die Scillarenwirkungen stimmen nach Versuchen von K r ü g e r mit der Strophantinwirkung fast vollkommen überein. Auch hier wirken hohe Scillarengaben umgekehrt wie niedrige. Die Hemmung der Sauerstoff-Zehrung durch kleine Scillarengaben wird bereits durch die stärkste Verdünnung des Coffeins in eine Förderung umgewandelt, während beim Strophantin noch eine Hemmung bestehen bleibt. Andererseits werden die Sauerstoff-Werte durch hohe Scillarengaben durch sämtliche Kombinationen mit Coffein heruntergedrückt, während sie beim

Strophantin durch Zusatz von 1.10^{-5} wieder erreicht werden. Auch beim Scillaren sehen wir die stärkste Förderung der Glukose-Oxydation in der Kombination von niedrigen Scillarenmit relativ hohen Coffeingaben.

Versuchsreihe 2.

Die nächste Versuchsreihe wurde an der Leber vom Rind angestellt. Obgleich die Leber sehr zuckerreich ist, oxydiert sie trotzdem im Gegensatz zu allen übrigen Organen die Kohlenhydrate in nur geringem Umfange. Das Leberglykogen wird wohl zu Glukose gespalten, die Glukose aber nicht weiter verändert. Die oxydativen Vorgänge in Herz und Leber sind also grundsätzlich verschieden.

Tabelle 4

Leber (Rind) ohne Zusatz

Versuchs-anordnung	cmm O_2 pro g u. Std.				O_2 : % v. Kontrollvers.				
	1	2	3	4	1	2	3	4	Mittel
Kontrollversuch	256	240	292	322	100	100	100	100	100
Coffein 1.10^{-8}	264	233	295	316	103	97	101	98	100
1.10^{-7}	238	221	280	300	93	92	96	93	93
1.10^{-6}	248	224	286	312	97	93	98	97	96
1.10^{-5}	298	268	326	350	116	112	112	109	112
1.10^{-4}	326	300	368	384	127	125	126	119	124
1.10^{-3}	312	390	344	372	122	121	118	116	119
Kontrollversuch	224	336	379		100	100	100		100
Strophantin 2.10^{-10}	256	351	399		114	104	105		108
2.10^{-9}	216	318	368		96	95	97		96
2.10^{-8}	243	342	395		108	102	104		105
2.10^{-7}	284	400	434		127	119	115		120
2.10^{-6}	314	420	464		140	125	122		129

Das Coffein steigert mit Ausnahme der niedrigsten Konzentrationen die Oxydationsvorgänge in der Leber und zwar besonders stark in den Konzentrationen von 1.10^{-4} und 1.10^{-3}. Die Konzentrationen 1.10^{-8} und 1.10^{-6} sind unwirksam, die Konzentration 1.10^{-7} führt sogar zu einer leichten Hemmung der Sauerstoff-Aufnahme. Im Gegensatz zur Glukose-Oxydation

Tabelle 5

Leber (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.		cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	292	100	100	322	100	100
Coffein 1.10^{-8}	295	101	101	316	98	98
1.10^{-7}	280	96	96	300	93	93
1.10^{-6}	286	98	98	312	97	97
1.10^{-5}	326	112	112	350	109	109
1.10^{-4}	368	126	126	384	119	119
1.10^{-3}	344	118	118	372	116	116
Kontrollversuch	266	100	100	304	100	100
Strophantin 2.10^{-9}	257	97	97	287	94	94
„ + Coffein 1.10^{-8}	370	102	99	308	101	96
„ + „ 1.10^{-7}	275	103	97	316	104	94
„ + „ 1.10^{-6}	294	111	98	338	111	96
„ + „ 1.10^{-5}	334	126	105	388	128	112
„ + „ 1.10^{-4}	326	123	112	372	122	107
Kontrollversuch	256	100	100	288	100	100
Strophantin 2.10^{-6}	319	125	125	362	126	126
„ + Coffein 1.10^{-8}	254	99	113	284	99	112
„ + „ 1.10^{-7}	260	102	111	194	102	110
„ + „ 1.10^{-6}	288	113	112	324	113	112
„ + „ 1.10^{-5}	319	125	119	361	125	118
„ + „ 1.10^{-4}	302	118	126	336	117	123

durch Herzmuskel regen die Konzentrationen 1.10^{-5} und 1.10^{-3} die Sauerstoff-Zehrung von Lebergewebe bereits stark an, welches mithin eine andere Giftempfindlichkeit aufweist wie Herzmuskel. Auch die Strophantinwirkung entspricht wie beim Herzmuskel der Coffeinwirkung: Die Oxydationen sind gesteigert, maximal bei der Konzentration von 2.10^{-6}. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Coffein und Strophantin ergeben sich ungefähr die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie beim Herzmuskel, wie aus den Tabellen 5 und 6 hervorgeht. In allen Fällen ist die Sauerstoff-Zehrung gegenüber dem Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte gesteigert. Das trifft auch in all' den Fällen zu, in denen man bei additiver Wirkung eine, wenn auch leichte Hemmung der Sauerstoff-Aufnahme hätte erwarten können. Die stärkste Anregung der Leberatmung tritt, wie auch bei Herzmuskel, bei der Kombination von 2.10^{-9} Strophantin mit

1.10^{-5} Coffein auf, ferner bei der Kombination von 1.10^{-4} Coffein und 2.10^{-7} Strophantin. So hat denn in Tabelle 4 die Strophantinkonzentration 2.10^{-9} die Sauerstoff-Atmung um 4% gegenüber dem Kontrollversuch herabgesetzt, die Coffeinkonzentration von 1.10^{-5} sie um 12% gesteigert; bei kombinierter Anwendung aber (Tabelle 5) beträgt die Oxydationssteigerung 26% gegenüber einem theoretischen Mittelwert von 5%. Die große Oxydationssteigerung von hohen Strophantindosen wird durch Coffein stark gedämpft, mit Ausnahme der Coffeinkonzentration von 1.10^{-5}, bei welcher Kombination die gleichen Sauerstoff-Werte sich ergeben wie durch Strophantin allein. Die oxydative Steigerungswirkung von hohen Coffeingaben wird besonders durch die Konzentration 2.10^{-7} Strophantin noch weiter verstärkt (Tabelle 6).

Das Scillaren stimmt in den Leberversuchen mit dem Strophantin überein. Die Ausschläge sind hier jedoch erheblich größer als beim Strophantin.

Tabelle 6

Leber (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.		cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	336	100	100	379	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	351	104	104	399	105	105
2.10^{-9}	318	95	95	368	97	97
2.10^{-8}	342	102	102	395	104	104
2.10^{-7}	400	119	119	434	115	115
2.10^{-6}	420	125	125	464	122	122
Kontrollversuch	308	100	100	362	100	100
Coffein 1.10^{-7}	292	95	95	335	93	93
" + Stroph. 2.10^{-10}	324	105	100	384	106	99
" + " 2.10^{-9}	318	103	95	374	103	95
" + " 2.10^{-8}	334	108	99	402	110	99
" + " 2.10^{-7}	375	122	107	437	121	104
" + " 2.10^{-6}	358	116	110	416	115	108
Kontrollversuch	292	100	100	338	100	100
Coffein 1.10^{-4}	361	124	124	370	109	109
" + Stroph. 2.10^{-10}	310	106	114	358	106	107
" + " 2.10^{-9}	303	104	110	362	107	103
" + " 2.10^{-8}	328	112	113	378	112	107
" + " 2.10^{-7}	385	132	122	442	131	112
" + " 2.10^{-6}	342	117	125	390	115	116

Versuchsreihe 3.

In den folgenden Versuchen wurde der Einfluß der beiden Gifte auf das Oxydationsvermögen der Skelettmuskulatur vom Rind untersucht. Es wurde zunächst die Atmung des Muskelgewebes ohne jeden Zusatz von Nährstoffen verfolgt.

Tabelle 7

Muskel (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % v. Kontrollvers.			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	194	304	336	100	100	100	100
Coffein 1.10^{-8}	189	286	307	97	94	91	94
1.10^{-7}	168	272	296	87	89	88	88
1.10^{-6}	171	290	340	88	95	101	95
1.10^{-5}	216	312	356	111	103	104	106
1.10^{-4}	250	353	395	129	116	118	121
1.10^{-3}	220	328	348	113	108	104	108
Kontrollversuch	249	265	295	100	100	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	253	254	292	102	96	99	99
2.10^{-9}	236	246	268	95	93	91	93
2.10^{-8}	249	258	286	100	97	97	98
2.10^{-7}	288	290	314	116	109	106	110
2.10^{-6}	341	336	376	137	127	127	130

Wie die Versuche der Tabelle 7 erkennen lassen, führen das Coffein und das Strophantin nur in höheren Konzentrationen zu einer Anregung der Muskelatmung. Sehr starke Verdünnungen sind ohne Einwirkung; die mittleren, von uns verwendeten Konzentrationen dagegen setzen die Sauerstoff-Atmung, wenn auch nicht erheblich, herab. Die tiefsten Sauerstoffwerte treten bei der Coffeinkonzentration von 1.10^{-7} und der Strophantinkonzentration von 2.10^{-9} auf (beim Scillaren in der Verdünnung von 2.10^{-8}). Die Hemmungen machen nur vereinzelt mehr als 10% vom Kontrollversuch aus. Die stärkste Steigerung der Sauerstoff-Aufnahme erfolgt bei der Coffeinkonzentration von 1.10^{-4} und der Strophantinkonzentration von 2.10^{-6}. Die Ausschläge sind beim Coffein und Strophantin ungefähr gleich groß

und zwar erheblich größer als beim Herzmuskel. Bemerkenswert ist, daß die maximale Steigerung der Sauerstoff-Aufnahme beim Skelettmuskel, beim Herzmuskel sowie bei der Leber, und gleichfalls die maximale Hemmung bei denselben Konzentrationen auftreten.

Die Gewebsatmung der drei Organe zeigt also qualitativ die gleiche Giftempfindlichkeit, wenn auch die quantitativen Unterschiede recht beträchtlich sein können.

Tabelle 8

Muskel (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.		cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	304	100	100	336	100	100
Coffein 1.10^{-8}	286	94	94	307	91	91
1.10^{-7}	272	89	89	296	88	88
1.10^{-6}	290	95	95	340	101	101
1.10^{-5}	312	103	103	350	104	104
1.10^{-4}	353	116	116	395	118	118
1.10^{-3}	328	108	108	348	104	104
Kontrollversuch	292	100	100	308	100	100
Strophantin 2.10^{-9}	265	91	91	278	90	90
„ + Coffein 1.10^{-8}	280	96	93	290	95	91
„ + „ 1.10^{-7}	283	97	90	300	97	89
„ + „ 1.10^{-6}	322	110	93	342	111	96
„ + „ 1.10^{-5}	347	119	97	375	122	97
„ + „ 1.10^{-4}	318	109	104	346	112	104
Kontrollversuch	274	100	100	286	100	100
Strophantin 2.10^{-6}	350	128	128	361	126	126
„ + Coffein 1.10^{-8}	258	94	111	266	93	109
„ + „ 1.10^{-7}	267	97	109	277	97	107
„ + „ 1.10^{-6}	302	110	112	326	114	114
„ + „ 1.10^{-5}	324	118	116	349	122	115
„ + „ 1.10^{-4}	304	111	112	318	111	122

Die Ergebnisse der Muskelversuche stimmen mit den Ergebnissen der Leberversuche vollkommen überein. Ist die Leberatmung durch Strophantin in starken Verdünnungen gehemmt, so wird diese Hemmung durch Coffein, selbst wenn das Coffein für sich gleichfalls die Sauerstoff-Aufnahme verschlechtert, nicht

Tabelle 9

Muskel (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.		cmm O_2 pro g u. Std.	O_2 : % vom Kontrollvers.	
	1	gef.	theor.	2	gef.	theor.
Kontrollversuch	265	100	100	295	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	254	96	96	292	99	99
2.10^{-9}	246	93	93	268	91	91
2.10^{-8}	258	97	97	286	97	97
2.10^{-7}	290	109	109	314	106	106
2.10^{-6}	336	127	127	376	127	127
Kontrollversuch	256	100	100	265	100	100
Coffein 1.10^{-7}	232	91	91	240	91	91
„ + Stroph. 2.10^{-10}	248	97	94	262	99	95
„ + „ 2.10^{-9}	245	96	92	256	97	91
„ + „ 2.10^{-8}	272	106	94	286	108	94
„ + „ 2.10^{-7}	329	129	100	336	127	99
„ + „ 2.10^{-6}	306	120	109	321	121	109
Kontrollversuch	234	100	100	251	100	100
Coffein 1.10^{-4}	275	118	118	298	119	119
„ + Stroph. 2.10^{-10}	238	102	107	258	103	109
„ + „ 2.10^{-9}	226	97	106	248	99	105
„ + „ 2.10^{-8}	262	112	108	276	100	108
„ + „ 2.10^{-7}	315	135	114	324	129	131
„ + „ 2.10^{-6}	260	111	123	283	113	123

nur aufgehoben, sondern sogar, besonders in höheren Konzentrationen, in eine Steigerung der Sauerstoff-Aufnahme verwandelt. Das Maximum der Wirkung tritt bei Strophantin 2.10^{-9} und Coffein 1.10^{-5} auf und nicht etwa bei Coffein 1.10^{-4}, welches für sich allein von allen Konzentrationen die Sauerstoff-Zehrung des Muskels maximal anregt. Andererseits wird die sehr starke oxydationssteigernde Wirkung des Strophantins (2.10^{-6}), die in unseren Versuchen durchschnittlich 27% beträgt, durch niedrige Coffeingaben vollkommen aufgehoben und durch hohe Coffeinkonzentrationen, die selbst für sich allein die Sauerstoff-Atmung anregen, stark gedämpft, sodaß sich eine Gesamtwirkung ergibt, die niedriger ist, als bei reiner additiver Wirkung gefolgert werden könnte. Auch die Oxydationshemmung durch niedrige Coffeindosen wird durch Strophantin aufgehoben und sogar in höheren Strophantingaben, die selbst schwach wirksam

sind, bereits in eine starke Förderung umgewandelt. Besonders stark wirksam ist die Kombination von 1.10^{-7} Coffein und 2.10^{-7} Strophantin. Die gleichen minimalen Gaben der beiden Gifte erzielen also bei gleichzeitiger Anwendung die stärkste Wirkung auf den intermediären Stoffwechsel. Auch die durch Coffein 1.10^{-4} bewirkte Beschleunigungen der Muskelatmung wird durch kleine Strophantingaben vollkommen aufgehoben, obgleich man bei additiver Wirkung eine Steigerung hätte erwarten können. Hohe Strophantinkonzentrationen von 2.10^{-7} regen die bereits durch Coffein (1.10^{-4}) gesteigerte Muskelatmung noch weiter an. Ueberhaupt zeigt sich, daß die höchsten Sauerstoffwerte immer dann gefunden werden, wenn man die Strophantinkonzentration von 2.10^{-7} mit Coffeinkonzentrationen, sei es mit niedrigen oder hohen, kombiniert.

Versuchsreihe 4.

Durch den Zusatz von Glykogen werden die Unterschiede der Sauerstoffzehrung beim Coffein größer als ohne Glykogenzusatz zum Skelettmuskel (Tabelle 10). Die maximale Hemmung der Sauerstoff-Zehrung bei der Coffeinkonzentration von 1.10^{-7} ist wesentlich größer als in den Versuchen ohne Glykogenzusatz.

Tabelle 10

Muskel (Rind) Glykogenzusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.	
	1	2	1	2
Kontrollversuch	300	325	100	100
Coffein 1.10^{-8}	268	298	89	92
1.10^{-7}	214	262	71	81
1.10^{-6}	254	300	85	92
1.10^{-5}	270	318	90	98
1.10^{-4}	400	399	133	123
1.10^{-3}	350	359	117	110
Kontrollversuch	313		100	
Strophantin 2.10^{-10}	299		96	
2.10^{-9}	272		87	
2.10^{-8}	296		95	
2.10^{-7}	312		99	
2.10^{-6}	383		122	

In den Strophantinversuchen zeigt sich dieser Unterschied nicht. Eine Hemmung der Sauerstoff-Aufnahme findet sich nur bei der Konzentration von 2.10^{-9} in erheblichem Ausmaße. Die übrigen Konzentrationen sind mit Ausnahme der höchsten Konzentrationen von 2.10^{-6} wirkungslos. Hier ist die Sauerstoff-Zehrung sehr stark gefördert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Coffein und Strophantin ist die Sauerstoff-Zehrung, falls überhaupt eine Einwirkung feststellbar ist, gesteigert, besonders stark bei der Kombination von 2.10^{-7} Strophantin mit 1.10^{-7} und 1.10^{-4} Coffein, ferner bei der Kombination von 1.10^{-5} Coffein mit 2.10^{-9} und 2.10^{-6} Strophantin. Eine Verschlechterung der Glukose-Oxydation größeren Umfanges läßt sich bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Herzmittel nie erzielen, welche Kombinationen auch angewandt werden. Der Skelettmuskel stimmt also hier ganz mit der Leber überein und verhält sich grundsätzlich anders wie der Herzmuskel.

Tabelle 11

Muskel (Rind) Glykogenzusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und Stunde	O_2: % vom Kontrollversuch	
		gefunden	theoretisch
Kontrollversuch	325	100	100
Coffein 1.10^{-8}	298	92	92
1.10^{-7}	262	81	81
1.10^{-6}	300	92	92
1.10^{-5}	318	98	98
1.19^{-4}	399	123	123
1.10^{-3}	359	110	110
Kontrollversuch	312	100	100
Strophantin 2.10^{-9}	275	88	88
„ + Coffein 1.10^{-8}	296	95	90
„ + „ 1.10^{-7}	301	96	85
„ + „ 1.10^{-6}	333	107	90
„ + „ 1.10^{-5}	387	124	93
„ + „ 1.10^{-4}	356	114	106
Kontrollversuch	291	100	100
Strophantin 2.10^{-6}	355	122	122
„ + Coffein 1.10^{-8}	270	93	107
„ + „ 1.10^{-7}	281	97	102
„ + „ 1.10^{-6}	323	111	107
„ + „ 1.10^{-5}	359	123	110
„ + „ 1.10^{-4}	325	112	123

Tabelle 12

Muskel (Rind) Glykogenzusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g und Stunde	0_2 : % vom Kontrollversuch	
		gefunden	theoretisch
Kontrollversuch	313	100	100
Strophantin 2.10^{-10}	299	96	96
2.10^{-9}	272	87	87
2.10^{-8}	296	95	95
2.10^{-7}	312	99	99
2.10^{-6}	383	122	122
Kontrollversuch	303	100	100
Coffein 1.10^{-7}	259	85	85
„ + Stroph. 2.10^{-10}	298	98	91
„ + „ 2.10^{-9}	293	97	86
„ + „ 2.10^{-8}	321	106	90
„ + „ 2.10^{-7}	372	123	92
„ + „ 2.10^{-6}	344	114	104
Kontrollversuch	287	100	100
Coffein 1.10^{-4}	338	118	118
„ + Stroph. 2.10^{-10}	292	102	107
„ + „ 2.10^{-9}	274	96	102
„ + „ 2.10^{-8}	313	109	107
„ + „ 2.10^{-7}	378	132	116
„ + „ 2.10^{-6}	324	113	120

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und Strophantin auf den Sauerstoff-Verbrauch überlebender Gewebe untersucht. Die Sauerstoff-Zehrung vom Skelettmuskelgewebe, Lebergewebe und die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel sowie des Glykogens durch Skelettmuskel stimmen in ihrer Beeinflußbarkeit durch Coffein und Strophantin weitgehend überein: niedrige Konzentrationen der Gifte führen zu einer Hemmung, höhere Konzentrationen zu einer Steigerung der Sauerstoff-Aufnahme. Die höchsten Sauerstoff-Werte treten bei einer Strophantinkonzentration von 2.10^{-6} und einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-4} auf. Die quantitativen Unterschiede bei den einzelnen Organen können sehr beträchtlich sein. Bei der gleichzeitigen Einwirkung von Strophantin und Coffein ergeben sich in allen Fällen Sauerstoffwerte, die nicht der reinen additiven Wirkung der Gifte entsprechen. Niedrige Gaben von Strophantin und auch von Coffein wirken entgegengesetzt wie hohe. Die Hemmungen der Sauerstoffzehrung sowohl durch niedrige Strophantin wie auch durch Coffeingaben werden durch Coffein bzw. Strophantin abgeschwächt und von einer bestimmten Konzentration ab aufgehoben. Bei noch höheren Dosierungen von Coffein bezw. Strophantin, bei gleichbleibenden niedrigen Strophantin- bzw. Coffeinkonzentrationen tritt eine Förderung der Sauerstoffaufnahme auf, die ihr Maximum bei der Kombination von 2.10^{-7} Strophantin und 1.10^{-5} Coffein hat. Die Oxdationssteigerung macht 20% gegenüber dem Kontrollversuch aus; bei reiner additiver Wirkung hätte man eine Hemmung erwarten müssen. Die Sauerstoffwerte liegen hier in allen Fällen höher, als man bei reiner additiver Wirkung erwarten könnte. Kombiniert man aber hohe Strophantingaben bzw. Coffeingaben, die für sich die Sauerstoffaufnahme steigern, mit wechselnden Konzentrationen von Coffein bzw. Strophantin, so liegen die gefundenen Sauerstoffwerte niedriger als bei rein additiver Wirkung der beiden Gifte. Hohe Strophantingaben wirken also umgekehrt wie niedrige. Das Gleiche gilt auch für das Coffein. Die maximale Steigerung der Sauerstoffaufnahme finden wir bei Coffein- und Strophantingaben, wie sie sich bei therapeutischer Anwendung der beiden Gifte errechnen lassen.

Die Arbeit liefert einen experimentellen Beitrag zu der Frage der Kombinationswirkung von zwei Giften. Es ist nach den vorliegenden Untersuchungen nicht statthaft, über die Gesamtwirkung von zwei Giften bestimmte Aussagen zu machen, selbst wenn man die Einwirkung der Stoffe genau kennt. In jedem Falle ergibt sich eine überraschende Gesamtwirkung, die nicht der additiven Wirkung der zwei Verbindungen entspricht. Ein Antagonismus besteht vor allem bei hohen Strophantinkonzentrationen kombiniert mit niedrigen Coffeinkonzentrationen, während hohe Strophantin- und hohe Coffeinkonzentrationen eine gesteigerte Wirkung aufweisen.

Lebenslauf.

Am 7. Oktober 1911 wurde ich als Tochter des Kaufmann Ioseph Frye in Gelsenkirchen geboren. Nach 3jährigem Besuche einer Privat-Elementar-Schule kam ich auf das Oberlyzeum C. B. M. V. in Essen a./Ruhr und bestand dort Ostern 1931 die Reifeprüfung. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an der Westf. Wilhelmsuniversität zu Münster, wo ich nach 4 Semestern die Zahnärztliche Vorprüfung, und nach weiteren 3 Semestern, im November 1934, das zahnärztliche Staatsexamen bestand.